

Title	Celiprolol, A Vasodilatory $\beta$ -Blocker, Inhibits Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy and Prevents the Transition to Heart Failure via Nitric Oxide-Dependent Mechanisms in Mice
Author(s)	廖, 禹林
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45395">https://hdl.handle.net/11094/45395</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	廖 禹 林
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 9 2 5 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 17 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学 位 論 文 名	Celiprolol, A Vasodilatory $\beta$ -Blocker, Inhibits Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy and Prevents the Transition to Heart Failure via Nitric Oxide-Dependent Mechanisms in Mice (血管拡張性 $\beta$ 遮断薬セリプロロールはNO依存的に心肥大作用を抑制し、心不全への移行を予防する～マウス圧負荷心肥大モデルにおける検討～)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堀 正二  (副査) 教 授 倉智 嘉久 教 授 荻原 俊男

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔 目 的 〕

The blockade of  $\beta$ -adrenergic receptors reduces both mortality and morbidity in patients with chronic heart failure, but the cellular mechanism remains unclear. Celiprolol, a selective  $\beta_1$  blocker, was reported to stimulate the expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in the heart, and NO levels have been demonstrated to be related to myocardial hypertrophy and heart failure. Thus, we aimed to clarify whether celiprolol attenuates both myocardial hypertrophy and heart failure via NO- signal pathway.

#### 〔 方法ならびに成績 〕

In the rat neonatal cardiac myocytes, celiprolol inhibited protein synthesis stimulated by either isoproterenol or phenylephrine, which was partially suppressed by N(G)-nitro-L-arginine methylester (L-NAME). Four weeks after transverse aortic constriction (TAC) in C57BL/6 male mice, the heart-to-body weight ratio (mg/g) ( $8.70 \pm 0.42$  in TAC,  $6.61 \pm 0.44$  with celiprolol 100 mg/kg/d po,  $P < 0.01$ ) and the lung-to-body weight ratio (mg/g) ( $10.27 \pm 1.08$  in TAC,  $7.11 \pm 0.70$  with celiprolol 100 mg/kg/d po,  $P < 0.01$ ) were lower, LV fractional shortening was higher in celiprolol-treated groups than in the TAC group. All of these improvements were blunted by L-NAME. Celiprolol treatment significantly increased myocardial eNOS and activated phosphorylation of eNOS. Myocardial mRNA levels of BNP and protein inhibitor of nitric oxide synthase which were increased in the TAC mice were decreased in the celiprolol-treated mice.

#### 〔 総 括 〕

These findings indicated that celiprolol attenuates cardiac myocyte hypertrophy both in vitro and in vivo, and

halts the process leading from hypertrophy to heart failure. These effects are mediated by a selective beta 1-AR blockade and NO-dependent pathway.

### 論文審査の結果の要旨

本論文において、培養心筋細胞及びマウス心肥大・心不全モデルを用いて、心臓リモデリングにおける、 $\beta$ 遮断薬セリプロロールの治療効果を検討した。さらに、その治療効果のメカニズムを解明するために、Nitric oxideのシグナル経路について、詳しく検討した。

ラット培養心筋細胞に phenylephrine を添加することによる蛋白合成の亢進と心筋細胞面積増加が、セリプロロールを投与することにより、有意に抑制された。マウス大動脈縮窄 (TAC) 4 週間後の組織像では著明な心筋細胞肥大・心筋繊維化が認められた。セリプロロール投与によりマウス心/体重比、心筋細胞面積と心筋繊維化はそれぞれ有意に抑制され、肺/体重比の有意な低下と、左室短縮率の増加が認められた。さらに、血中 NO 濃度、心筋 eNOS のリン酸化及び心筋 eNOS の発現量も著明に増加した。以上の結果に考察を加えることにより、セリプロロールは Nitric oxide 依存性に心臓圧負荷に伴う心肥大を抑制し、心不全への移行を予防することが明らかとなった。

$\beta$  遮断薬は、慢性心不全患者の総死亡率を有意に減少させることが、臨床試験で証明されている。多数存在する  $\beta$  遮断薬の中でも、血管拡張性を有するものは特に beneficial であることが示唆されているが、そのメカニズムに関しては明らかに成っていない。本論文は心臓リモデリングにおける血管拡張性  $\beta$  遮断薬セリプロロールの有効性を示し、NO 産生増加を介したメカニズムも解明した。本論文は近年慢性心不全治療薬として普及しつつある  $\beta$  遮断薬の作用機序を明らかにすることにより、今後のより効果的な使用法を示唆する研究として、基礎・臨床医学両面から大変重要な研究であり、本論文が博士 (医学) の学位授与に値するものとする。